

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

TRISENOX 1 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml TRISENOXA sadrži 1 mg arsenovog trioksida

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju  
Sterilna, bistra, bezbojna, vodena otopina.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

TRISENOX je indiciran za indukciju remisije i konsolidaciju u odraslih bolesnika s:

- novodijagnosticiranom akutnom promijelocitnom leukemijom (APL) niskog do srednjeg rizika (broj bijelih krvnih stanica  $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) u kombinaciji sa sve-*trans*-retinoatnom kiselinom (engl. *all-trans-retinoic acid*, ATRA)
- akutnom promijelocitnom leukemijom (APL) koja je u fazi relapsa/refraktorna na liječenje (Prethodno liječenje trebalo je uključivati retinoatnu kiselinu i kemoterapiju.)  
a koja je karakterizirana prisutnošću translokacije t(15;17) i/ili prisutnošću gena za alfa receptor za promijelocitnu leukemiju/retinoatnu kiselinu (PML/RAR-alfa).

Stopa odgovora drugih podtipova akutne mijelogene leukemije na arsenov trioksid nije proučavana.

### 4.2 Doziranje i način primjene

TRISENOX se mora primijeniti pod nadzorom liječnika koji je iskusan u liječenju akutnih leukemija te se mora pridržavati posebnih postupaka nadzora opisanih u dijelu 4.4.

#### Doziranje

Ista se doza preporučuje za odrasle i starije bolesnike.

#### *Novodijagnosticirana akutna promijelocitna leukemija (APL) niskog do srednjeg rizika*

##### *Raspored indukcijskog liječenja*

TRISENOX se mora primjenjivati intravenski pri dozi od 0,15 mg/kg/dan, svaki dan, sve dok se ne postigne potpuna remisija. Ako se potpuna remisija nije dogodila do 60. dana, doziranje se mora prekinuti.

##### *Raspored konsolidacije*

TRISENOX se mora primjenjivati intravenski pri dozi od 0,15 mg/kg/dan, 5 dana u tjednu. Liječenje je potrebno nastaviti tijekom 4 tjedna nakon čega slijedi 4 tjedna pauze, što se ponavlja kroz ukupno 4 ciklusa.

#### *Akutna promijelocitna leukemija (APL) koja je u fazi relapsa/refraktorna na liječenje*

##### *Raspored indukcijskog liječenja*

TRISENOX se mora primjenjivati intravenski pri fiksnoj dozi od 0,15 mg/kg/dan, svaki dan, sve dok se ne postigne potpuna remisija (manje od 5% blasta prisutnih u stanicama koštane srži bez dokaza leukemičnih stanica). Ako se potpuna remisija nije dogodila do 50. dana, doziranje se mora prekinuti.

#### *Raspored konsolidacije*

Liječenje konsolidacijom mora početi 3 do 4 tjedna nakon dovršetka indukcijske terapije. TRISENOX se primjenjuje intravenski pri dozi od 0,15 mg/kg/dan po 25 doza koje se daju 5 dana u tjednu, nakon čega slijedi 2 dana pauze, a cijeli se ciklus ponavlja tijekom 5 tjedana.

#### Odgoda doze, izmjena i ponovni početak terapije

Liječenje TRISENOXOM mora se privremeno prekinuti prije planiranog kraja terapije u bilo kojem trenutku ako se primijeti toksičnost 3. stupnja ili veća prema Zajedničkim kriterijima toksičnosti američkog Nacionalnog instituta za rak te procijeni da su toksični učinci možda povezani s liječenjem TRISENOXOM. Bolesnici koji osjete takve reakcije koje se smatraju povezane s TRISENOXOM moraju nastaviti liječenje samo nakon rješavanja toksičnih događaja ili nakon oporavka na početno stanje abnormalnosti koje je uzrokovalo prekid liječenja. U takvim se slučajevima liječenje mora nastaviti s 50% prethodne dnevne doze. Ako se toksični događaj ne pojavi unutar 7 dana od ponovnog početka liječenja pri smanjenoj dozi, dnevna doza može se ponovno povećati na 100% početne doze. Bolesnici koji iskuse povratne reakcije toksičnosti moraju prekinuti liječenje. Za EKG, poremećaje elektrolita i hepatotoksičnost vidjeti dio 4.4.

#### Posebne populacije

##### *Bolesnici s oštećenjem jetre*

S obzirom da ni za jednu skupinu s oštećenjem jetre nema dostupnih podataka, a hepatotoksični učinci se mogu pojaviti tijekom liječenja TRISENOXOM, potreban je oprez kod primjene TRISENOXA u bolesnika s oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.4 i 4.8).

##### *Bolesnici s oštećenjem bubrega*

S obzirom da ni za jednu skupinu s oštećenjem bubrega nema dostupnih podataka, potreban je oprez kod primjene TRISENOXA u bolesnika s oštećenjem bubrega.

##### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost TRISENOXA u djece u dobi do 17 godina nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci za djecu u dobi od 5 do 16 godina opisani su u dijelu 5.1, međutim, nije moguće dati preporuku o doziranju. Nema dostupnih podataka o primjeni u djece mlađe od 5 godina.

#### Način primjene

TRISENOX se mora primjenjivati intravenski tijekom 1-2 sata. Trajanje infuzije može se produljiti do 4 sata ako se primijete vazomotoričke reakcije. Središnji venski kateter nije potreban. Bolesnike se mora hospitalizirati na početku liječenja zbog simptoma bolesti te osigurati odgovarajući nadzor.

Za upute o pripremi lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Klinički nestabilni bolesnici s APL-om su posebice ugroženi te će zahtijevati češći nadzor razina elektrolita i glikemije kao i češće hematološke pretrage, jetrene probe te testiranja parametara koagulacije i bubrega.

#### Sindrom aktivacije leukocita (sindrom diferencijacije APL-a)

U 27% bolesnika s APL-om koji je u fazi relapsa/refraktan na liječenje i koji su liječeni arsenovim trioksidom pojavili su se simptomi slični sindromu zvanom sindrom retinoatne kiseline u akutnoj promijelocitnoj leukemiji (RA-APL) ili sindrom diferencijacije APL-a, koji karakteriziraju vrućica, dispneja, porast tjelesne težine, plućni infiltrati i pleuralni ili perikardijalni izljevi s leukocitozom ili bez nje. Taj sindrom može biti smrtonosan. U bolesnika s novodijagnosticiranim APL-om liječenih arsenovim trioksidom i sve-*trans*-retinoatnom kiselinom (ATRA), sindrom diferencijacije APL-a primijećen je u njih 19% uključujući 5 teških slučajeva. Na prve znakove koji bi mogli ukazivati na sindrom (neobjašnjiva vrućica, dispneja i/ili porast tjelesne težine, abnormalni nalazi auskultacije prsnog koša ili radiografske abnormalnosti), mora se privremeno prekinuti liječenje TRISENOXOM i mora se odmah započeti s visokim dozama steroida (deksametazon 10 mg intravenski dvaput na dan) neovisno o broju leukocita, i nastaviti s liječenjem najmanje 3 dana ili dulje sve dok se simptomi i znakovi ne povuku. Ako je klinički opravdano/potrebno, također se preporučuje istodobna terapija diureticima. Većina bolesnika ne zahtijeva trajan prekid liječenja TRISENOXOM tijekom liječenja sindroma diferencijacije APL-a. Čim se znakovi i simptomi povuku, liječenje TRISENOXOM može se nastaviti pri 50% prethodne doze tijekom prvih 7 dana. Nakon toga, u odsutnosti pogoršanja prethodne toksičnosti, liječenje TRISENOXOM može se nastaviti u punoj dozi. U slučaju ponovne pojave simptoma potrebno je sniziti TRISENOX na prethodnu dozu. Radi sprječavanja razvoja sindroma diferencijacije APL-a tijekom indukcijskog liječenja, može se primjenjivati prednizon (0,5 mg/kg tjelesne težine na dan tijekom indukcijskog liječenja) od 1. dana primjene TRISENOXA do kraja indukcijske terapije u bolesnika s APL-om. Preporučuje se da se kemoterapija ne dodaje liječenju steroidima jer nema iskustva s primjenom i steroida i kemoterapije tijekom liječenja sindroma aktivacije leukocita izazvanog TRISENOXOM. Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet ukazuje na to da se sličan sindrom može javiti u bolesnika s drukčijim vrstama maligne bolesti. Nadzor i liječenje ovih bolesnika mora biti kako je to prethodno opisano.

#### Odstupanja elektrokardiograma (EKG-a)

Arsenov trioksid može uzrokovati produljenje QT intervala te potpuni atrioventrikularni blok. Produljenje QT intervala može uzrokovati ventrikularnu aritmiju tipa torsade de pointes koja može biti smrtonosna. Prethodno liječenje antraciklinima može povećati rizik od produljenja QT intervala. Rizik od torsade de pointes povezan je sa stupnjem produljenja QT intervala, istodobnom primjenom lijekova koji produljuju QT interval (poput antiaritmika klase Ia i III (primjerice, kinidina, amjodarona, sotalola, dofetilida), antipsihotika (primjerice, tioridazina), antidepresiva (primjerice, amitriptilina), nekih makrolida (primjerice, eritromicina), nekih antihistaminika (primjerice, terfenadina i astemizola), nekih kinolonskih antibiotika (primjerice, sparfloksacina) i drugih pojedinačnih lijekova za koje je poznato da produljuju QT interval (primjerice, cisaprid)), anamnezom torsade de pointes, već postojećim produljenjem QT intervala, kongestivnim zatajenjem srca, primjenom diuretika koji troše kalij, amfotericina B ili s drugim stanjima koja rezultiraju hipokalemijom ili hipomagnezijemijom. U kliničkim ispitivanjima bolesti u fazi relapsa/refraktorne na liječenje, 40% bolesnika liječenih TRISENOXOM iskusilo je najmanje jedan korigirani produžetak QT (QTc) intervala veći od 500 ms. Produljenje QTc primijećeno je između 1. i 5. tjedna nakon infuzije TRISENOXA, a potom se vratilo na početnu vrijednost do kraja 8. tjedna nakon infuzije TRISENOXA. Jedan je bolesnik (koji je primao više lijekova istodobno, uključujući i amfotericin B) imao asimptomatsku torsade de pointes tijekom indukcijske terapije arsenovim trioksidom za relaps APL-a. Među bolesnicima s novodijagnosticiranim APL-om, njih 15,6% pokazalo je produljenje QTc intervala uz arsenov trioksid u kombinaciji s ATRA-om (vidjeti dio 4.8). U jednog novodijagnosticiranog bolesnika indukcijsko je liječenje bilo prekinuto zbog jako produljenog QTc intervala i poremećaja elektrolita 3. dana indukcijskog liječenja.

#### Preporuke za praćenje EKG-a i nadzor nad elektrolitima

Prije početka liječenja TRISENOXOM mora se snimiti 12-kanalni EKG i odrediti elektrolite u serumu (kalij, kalcij i magnezij) te kreatinin; postojeće abnormalnosti u elektrolitima moraju se korigirati i, ako je moguće, prekinuti primjenu lijekova za koje se zna da produljuju QT interval. Bolesnike koji su

pod rizikom od produljenja QTc intervala ili od torsade de points mora se nadzirati neprekidnim praćenjem kardiološkog statusa (EKG). Za QTc intervale veće od 500 ms treba moraju se dovršiti korektivne mjere te ponovno ispitati QTc serijskim EKG-ovima te se, ako je dostupan, može potražiti savjet specijalista prije razmatranja liječenja TRISENOXOM. Tijekom liječenja TRISENOXOM moraju se držati koncentracije kalija iznad 4 mEq/l, a magnezija iznad 1,8 mg/dl. Bolesnici koji postignu apsolutnu vrijednost QT intervala > 500 ms moraju se ponovno podvrgnuti pregledu te je potrebno hitno djelovati kako bi se korigirali istodobni čimbenici rizika, ako postoje, te je potrebno razmotriti omjer rizika/dobrobiti nastavka liječenja naspram prekida terapijom TRISENOXA. U slučaju sinkope, brzih ili nepravilnih srčanih otkucaja, bolesnika se mora hospitalizirati i neprekidno nadzirati, te odrediti razinu elektrolita u serumu, a liječenje TRISENOXOM privremeno prekinuti sve dok se QTc interval ne vrati na vrijednost ispod 460 ms, abnormalne razine elektrolita ne korigiraju, a sinkopa i nepravilni srčani otkucaji ne prestanu. Nakon oporavka, potrebno je nastaviti s liječenjem pri 50% prethodne dnevne doze. Ako ne nastupi produljenje QTc intervala unutar 7 dana od ponovnog početka liječenja pri smanjenoj dozi, liječenje TRISENOXOM može se nastaviti u dozi od 0,11 mg/kg tjelesne težine na dan tijekom drugog tjedna. Dnevna doza može se ponovno povisiti na 100% prvobitne doze ako ne nastupi produljenje. Nema podataka o učinku arsenovog trioksida na interval QTc tijekom infuzije. Elektrokardiogrami se moraju snimiti dvaput tjedno te češće za klinički nestabilne bolesnike tijekom indukcije i konsolidacije.

#### Hepatotoksičnost (3. stupnja ili veća)

Među novodijagnosticiranim bolesnicima s APL-om niskog do srednjeg rizika, njih 63,2% razvilo je 3. ili 4. stupanj hepatotoksičnih učinaka tijekom induksijskog ili konsolidacijskog liječenja arsenovim trioksidom u kombinaciji s ATRA-om (vidjeti dio 4.8). Međutim, toksični učinci povukli su se pri privremenom prekidu liječenja arsenovim trioksidom, lijekom ATRA ili obama lijekovima. Liječenje TRISENOXOM mora se prekinuti prije planiranog kraja terapije u bilo kojem trenutku ako se primijeti hepatotoksičnost 3. stupnja ili veća prema Zajedničkim kriterijima toksičnosti američkog Nacionalnog instituta za rak. Čim se vrijednosti bilirubina i/ili SGOT-a i/ili alkalne fosfataze smanje ispod 4-struke vrijednosti gornje granice normale, liječenje TRISENOXOM potrebno je nastaviti s 50% prethodne doze tijekom prvih 7 dana. Nakon toga, u odsutnosti pogoršanja prethodne toksičnosti, potrebno je nastaviti liječenje TRISENOXOM u punoj dozi. U slučaju ponovne pojave hepatotoksičnosti liječenje TRISENOXOM mora se trajno prekinuti.

#### Odgoda i prilagodba doze

Liječenje TRISENOXOM mora se privremeno prekinuti prije planiranog kraja terapije u bilo kojem trenutku ako se primijeti toksičnost 3. stupnja ili veća prema Zajedničkim kriterijima toksičnosti američkog Nacionalnog instituta za rak te procijeni da su toksični učinci možda povezani s liječenjem TRISENOXOM (vidjeti dio 4.2).

#### Laboratorijske pretrage

Moraju se nadzirati bolesnikove razine elektrolita i glikemije kao i hematološki, renalni, jetreni i koagulacijski parametri najmanje dvaput tjedno, a češće za klinički nestabilne bolesnike tijekom faze indukcije te najmanje jednom tjedno tijekom faze konsolidacije.

#### Bolesnici s oštećenjem bubrega

S obzirom da ni za jednu skupinu s oštećenjem bubrega nema dostupnih podataka, potreban je oprez kod primjene TRISENOXA u bolesnika s oštećenjem bubrega. Iskustvo u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega nedovoljno je za određivanje je li potrebna prilagodba doze. Primjena TRISENOXA u bolesnika na dijalizi nije proučavana.

#### Bolesnici s oštećenjem jetre

S obzirom da ni za jednu skupinu s oštećenjem jetre nema dostupnih podataka, a hepatotoksični učinci se mogu pojaviti tijekom liječenja arsenovim trioksidom, potreban je oprez kod primjene TRISENOXA u bolesnika s oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.4 o hepatotoksičnosti i dio 4.8). Iskustvo u bolesnika s teškim oštećenjem jetre nedovoljno je za određivanje je li potrebna prilagodba doze.

#### Starije osobe

Dostupni su ograničeni podaci o primjeni TRISENOXA u starije populacije. U ovih je bolesnika potreban oprez.

#### Hiperleukocitoza

Liječenje arsenovim trioksidom povezano je razvojem hiperleukocitoze ( $\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) u nekih bolesnika s APL-om koji je u fazi relapsa/refraktan na liječenje. Nije se činilo da postoji veza između početnih vrijednosti leukocita i razvoja leukocitoza niti se pojavila korelacija između početnih i vršnih vrijednosti leukocita. Hiperleukocitoza nikad nije bila liječena dodatnom kemoterapijom te se povukla pri nastavku liječenja TRISENOXOM. Vrijednosti leukocita tijekom konsolidacije nisu bile tako visoke kao što su bile tijekom indukcijskog liječenja i iznosile su  $< 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ , osim u jednog bolesnika koji je imao broj leukocita  $22 \times 10^3/\mu\text{l}$  tijekom konsolidacije. Dvadeset bolesnika s APL-om koji je u fazi relapsa/refraktan na liječenje (50%), imalo je leukocitozu; međutim, kod svih tih bolesnika broj leukocita bio je u padu ili se normalizirao do vremena remisije koštane srži pa citotoksična terapija ili leukofereza nije bila potrebna. U novodijagnosticiranih bolesnika s APL-om niskog do srednjeg rizika razvila se leukocitoza tijekom indukcijske terapije u 35 od 74 (47%) bolesnika (vidjeti dio 4.8). Međutim, svi su slučajevi uspješno liječeni terapijom hidroksiurejom.

U bolesnika s novodijagnosticiranim APL-om i APL-om koji je u fazi relapsa/refraktan na liječenje, a koji su razvili trajnu leukocitozu nakon započinjanja terapije potrebno je primijeniti hidroksiureju. Potrebno je nastaviti s primjenom hidroksiureje pri danoj dozi radi održanja broja bijelih krvnih stanica na  $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$  i naknadno je postupno sniziti.

Tablica 1 Preporuka za započinjanje liječenja hidroksiurejom

broj bijelih krvnih stanica	hidroksiureja
10–50 $\times 10^3/\mu\text{l}$	500 mg četiri puta na dan
$> 50 \times 10^3/\mu\text{l}$	1000 mg četiri puta na dan

#### Razvoj drugih primarnih malignih bolesti

Djelatni sastojak TRISENOXA, arsenov trioksid, kancerogen je za ljude. Nadzirite bolesnike zbog mogućeg razvoja druge primarne maligne bolesti.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena službena ispitivanja farmakokinetičkih interakcija između TRISENOXA i drugih lijekova.

#### Lijekovi za koje je poznato da uzrokuju produljenje QT/QTc intervala, hipokalemiju ili hipomagnezijemiju

Produljenje intervala QT/QTc očekuje se tijekom liječenja arsenovim trioksidom, a prijavljeni su i torsade de pointes te potpuni srčani blok. Bolesnici koji primaju, ili koji su primali, lijekove za koje se zna da uzrokuju hipokalemiju ili hipomagnezijemiju, poput diuretika ili amfotericina B, mogu biti pod većim rizikom od torsade de pointes. Preporučuje se oprez kad se TRISENOX primjenjuje istodobno s drugim lijekovima za koje se zna da uzrokuju produljenje QT/QTc intervala poput makrolidnih antibiotika, antipsihotika tioridazina ili lijekovima za koje se zna da uzrokuju hipokalemiju ili hipomagnezijemiju. Dodatne informacije o lijekovima koji produljuju QT interval nalaze se u dijelu 4.4.

#### Lijekovi za koje je poznato da imaju hepatotoksične učinke

Tijekom liječenja arsenovim trioksidom mogu se pojaviti hepatotoksični učinci; potreban je oprez kada se TRISENOX istodobno primjenjuje s drugim lijekovima za koje je poznato da imaju hepatotoksične učinke (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

#### Drugi lijekovi protiv leukemije

Utjecaj TRISENOXA na djelotvornost drugih lijekova protiv leukemije nije poznat.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Kontracepcija u muškaraca i žena

Žene reproduktivne dobi i muškarci moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja TRISENOXOM.

### Trudnoća

Arsenov trioksid pokazao se embriotoksičnim i teratogenim u ispitivanjima na životinjama (vidjeti dio 5.3). Ispitivanja na trudnicama koje su uzimale TRISENOX nisu provedena. Ako se ovaj lijek koristi tijekom trudnoće ili ako bolesnica zatrudni dok je na terapiji TRISENOXOM, mora se obavijestiti bolesnicu o mogućim štetnim učincima lijeka na plod.

### Dojenje

Arsen se izlučuje u majčino mlijeko. Prije i tijekom primjene TRISENOXA mora se prekinuti dojenje zbog mogućnosti nastanka ozbiljnih nuspojava u dojenčadi.

### Plodnost

Nisu provedena klinička ili neklinička ispitivanja utjecaja TRISENOXA na plodnost.

## 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

TRISENOX ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

Povezane nuspojave CTC stupnja 3 ili 4 pojavile su se u 37% ispitanika s APL-om koji je bio u fazi relapsa/refraktan na liječenje u kliničkim ispitivanjima. Najčešće prijavljene nuspojave bile su hiperglikemija, hipokalemija, neutropenija i povećana razina alanin aminotransferaze (ALT). Leukocitoza se pojavila u 50% bolesnika s APL-om koji je bio u fazi relapsa/refraktan na liječenje, kako je to utvrđeno hematološkim pretragama.

Ozbiljne nuspojave bile su česte (1-10%) i nisu bile neočekivane za populaciju u fazi relapsa/refraktornoj na liječenje. Te ozbiljne nuspojave pripisane arsenovom trioksidu uključivale su sindrom diferencijacije APL-a (3), leukocitozu (3), produljeni QT interval (4, 1 s torsade de pointes), fibrilaciju atrijsku/undulaciju atrijsku (1), hiperglikemiju (2) i razne ozbiljne nuspojave povezane s krvarenjem, infekcijama, boli, proljevom, mučninom.

Općenito, štetni događaji koji su nastali tijekom liječenja težili su smanjivanju tijekom vremena, u bolesnika s APL-om koji je bio u fazi relapsa/refraktan na liječenje, moguće zbog poboljšanja procesa osnovne bolesti. Bolesnici su težili toleranciji konsolidacije i održavanju terapije s manje toksičnosti nego u indukciji. To je vjerojatno stoga jer štetni događaji interferiraju s nekontroliranim procesom bolesti u ranoj fazi liječenja te su potrebni brojni istodobno primijenjeni lijekovi za kontrolu simptoma i morbiditeta.

U multicentričnom ispitivanju neinferiornosti faze 3 u kojem je uspoređena primjena kombinacije sve-*trans*-retinoatne kiseline (ATRA) i kemoterapije s primjenom kombinacije ATRA-e i arsenovog trioksida u novodijagnosticiranih bolesnika s APL-om niskog do srednjeg rizika (ispitivanje APL0406; vidjeti također dio 5.1), primijećene su ozbiljne nuspojave uključujući hepatotoksičnost, trombocitopeniju, neutropeniju i produljenje QTc intervala.

## Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće nuspojave prijavljene su u ispitivanju APL0406 u novodijagnosticiranih bolesnika te u kliničkim ispitivanjima i/ili nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika s APL-om koji je bio u fazi relapsa/refraktor na liječenje. Nuspojave su navedene u tablici 2 u nastavku u skladu s MedDRA preporučenim izrazima, prema klasi organskih sustava i učestalosti primijećenoj tijekom liječenja TRISENOXOM u kliničkim ispitivanjima na 52 bolesnika s APL-om u refraktornoj fazi/relapsu. Učestalosti se definiraju kao: (vrlo često  $\geq 1/10$ ), (često  $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), (manje često  $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), te nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 2

	Svi stupnjevi	Stupnjevi $\geq 3$
<b>Infekcije i infestacije</b>		
Herpes zoster	Često	Nepoznato
sepsa	Nepoznato	Nepoznato
pneumonija	Nepoznato	Nepoznato
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>		
febrilna neutropenija	Često	Često
leukocitoza	Često	Često
neutropenija	Često	Često
pancitopenija	Često	Često
trombocitopenija	Često	Često
anemija	Često	Nepoznato
leukopenija	Nepoznato	Nepoznato
limfopenija	Nepoznato	Nepoznato
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>		
hiperglikemija	Vrlo često	Vrlo često
hipokalijemija	Vrlo često	Vrlo često
hipomagnezijemija	Vrlo često	Često
hipernatrijemija	Često	Često
ketoacidoza	Često	Često
hipomagnezijemija	Često	Nepoznato
dehidracija	Nepoznato	Nepoznato
retencija tekućine	Nepoznato	Nepoznato
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>		
konfuzno stanje	Nepoznato	Nepoznato
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>		
parestezija	Vrlo često	Često
omaglica	Vrlo često	Nepoznato
glavobolja	Vrlo često	Nepoznato
konvulzija	Često	Nepoznato
<b>Poremećaji oka</b>		
zamućeni vid	Često	Nepoznato
<b>Srčani poremećaji</b>		
tahikardija	Vrlo često	Često
perikardijalni izljev	Često	Često
ventrikularne ekstrasistole	Često	Nepoznato
zatajenje srca	Nepoznato	Nepoznato
ventrikularna tahikardija	Nepoznato	Nepoznato
<b>Krvožilni poremećaji</b>		
vaskulitis	Često	Često



	Svi stupnjevi	Stupnjevi ≥ 3
hipotenzija	Često	Nepoznato
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>		
sindrom diferencijacije	Vrlo često	Vrlo često
dispneja	Vrlo često	Često
hipoksija	Često	Često
pleuralni izljev	Često	Često
bolovi u pleuri	Često	Često
krvarenje iz plućnih alveola	Često	Često
pneumonitis	Nepoznato	Nepoznato
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>		
proljevanje	Vrlo često	Često
povraćanje	Vrlo često	Nepoznato
mučnina	Vrlo često	Nepoznato
bolovi u abdomenu	Često	Često
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>		
pruritus	Vrlo često	Nepoznato
osip	Vrlo često	Nepoznato
eritem	Često	Često
edem na licu	Često	Nepoznato
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>		
mialgija	Vrlo često	Često
artralgija	Često	Često
bolovi u kostima	Često	Često
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>		
zatajenje bubrega	Često	Nepoznato
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>		
pireksija	Vrlo često	Često
bol	Vrlo često	Često
umor	Vrlo često	Nepoznato
edem	Vrlo često	Nepoznato
bolovi u prsima	Često	Često
zimica	Često	Nepoznato
<b>Pretrage</b>		
porast alanin aminotransferaze	Vrlo često	Često
porast aspartat aminotransferaze	Vrlo često	Često
produljenje QT intervala	Vrlo često	Često
elektrokardiograma		
hiperbilirubinemija	Često	Često
porast kreatinina u krvi	Često	Nepoznato
porast tjelesne težine	Često	Nepoznato
porast gama-glutamiltransferaze*	Nepoznato*	Nepoznato*

\*U ispitivanju CALGB C9710, 2 slučaja stupnja ≥ 3 povećane GGT prijavljena su između 200 bolesnika koji su primali konsolidacijske cikluse TRISENOXA (ciklus 1 i ciklus 2) dok u kontrolnoj skupini nije bilo nijednog slučaja.

#### Opis odabranih nuspojava

##### Sindrom diferencijacije

Tijekom liječenja TRISENOXOM, 14 od 52 bolesnika s APL-om u fazi relapsa imali su jedan ili više simptoma sindroma diferencijacije APL-a, koji karakteriziraju vrućica, dispneja, porast tjelesne težine, plućni infiltrati i pleuralni ili perikardijalni izljevi, s leukocitozom ili bez nje (vidjeti dio 4.4). Dvadeset i sedam bolesnika je imalo leukocitozu (leukociti  $\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) tijekom indukcije, a od njih su 4 imala vrijednosti iznad 100 000/ $\mu\text{l}$ . Početne vrijednosti leukocita nisu korelirale s razvojem

leukocitoze u ispitivanju, a broj leukocita tijekom konsolidacijske terapije nije bio tako visok kao tijekom indukcije. U ovim ispitivanjima, leukocitoza se nije liječila kemoterapeuticima. Lijekovi koji se koriste za snižavanje leukocita često pojačavaju toksičnosti povezane s leukocitozom, te se nijedan standardni pristup nije pokazao učinkovitim. Jedan bolesnik liječen u programu milosrdnog davanja lijeka umro je od moždanog infarkta zbog leukocitoze nakon liječenja kemoterapeuticima za snižavanje razine leukocita. Opažanje je preporučeni pristup s intervencijom u samo odabranim slučajevima.

U pivotalnim je ispitivanjima bolesti u fazi relapsa vrlo često bio prijavljiv (> 10%) mortalitet zbog krvarenja povezanog s diseminiranom intravaskularnom koagulacijom (DIK), što je u skladu s preuranjenim mortalitetom opisanim u literaturi.

U novodijagnosticiranih bolesnika s APL-om niskog do srednjeg rizika primijećen je sindrom diferencijacije u njih 19% uključujući 5 teških slučajeva.

Prema iskustvu nakon stavljanja lijeka u promet, sindrom diferencijacije, poput sindroma retinoatne kiseline, bio je zabilježen i kada su TRISENOXOM liječene druge maligne bolesti osim APL-a.

#### Produljenje QT intervala

Arsenov trioksid može uzrokovati produljenje QT intervala (vidjeti dio 4.4). Produljenje QT intervala može uzrokovati ventrikularnu aritmiju tipa torsade de points, koja može biti smrtonosna. Rizik od torsade de pointes povezan je sa stupnjem produljenja QT intervala, istodobnom primjenom lijekova koji produljuju QT interval, anamnezom torsade de pointes, postojećim prethodnim produljenjem QT intervala, kongestivnim zatajenjem srca, primjenom diuretika koji troše kalij ili druga stanja koja rezultiraju hipokalemijom ili hipomagnezijemijom. Jedna je bolesnica (koja je primala više lijekova istodobno, uključujući i amfotericin B) imala asimptomatsku torsade de pointes tijekom induksijske terapije arsenovim trioksidom za relaps APL-a. Ušla je u fazu konsolidacije bez daljnjeg dokaza produljenja QT intervala.

U novodijagnosticiranih bolesnika s APL-om niskog do srednjeg rizika primijećeno je produljenje QTc intervala u njih 15,6%. U jednog bolesnika induksijsko je liječenje bilo prekinuto zbog jako produljenog QTc intervala i poremećaja elektrolita 3. dana.

#### Periferna neuropatija

Periferna neuropatija koju karakterizira parestezija/dizestezija čest je i dobro poznati učinak arsena iz okoliša. Samo su 2 bolesnika s APL-om koji je bio u fazi relapsa/refraktan na liječenje prekinula liječenje ranije zbog ovog štetnog događaja, a jedan je primio dodatni TRISENOXOM tijekom naknadnog protokola. Četrdeset i četiri posto bolesnika s APL-om koji je bio u fazi relapsa/refraktan na liječenje imalo je simptome koji su se mogli povezati s neuropatijom; većina ih je bila blaga do umjerena te su postali reverzibilni nakon prekida liječenja TRISENOXOM.

#### Hepatotoksičnost (3.- 4. stupnja)

Među novodijagnosticiranim bolesnicima s APL-om niskog do srednjeg rizika, njih 63,2% razvilo je hepatotoksične učinke 3. ili 4. stupnja tijekom induksijskog ili konsolidacijskog liječenja TRISENOXOM u kombinaciji s ATRA-om. Međutim, toksični su se učinci povukli pri privremenom prekidu liječenja bilo TRISENOXOM, lijekom ATRA ili obama lijekovima (vidjeti dio 4.4).

#### Hematološka i gastrointestinalna toksičnost

U novodijagnosticiranih bolesnika s APL-om niskog do srednjeg rizika pojavili su se gastrointestinalna toksičnost, neutropenija 3.- 4. stupnja i trombocitopenija 3. ili 4. stupnja, međutim ti su učinci bili 2,2 puta manje česti u bolesnika liječenih TRISENOXOM u kombinaciji s ATRA-om u usporedbi s bolesnicima liječenima kombinacijom ATRA + kemoterapija (vidjeti tablicu 2).

#### Prijavlivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

## 4.9 Predoziranje

Ako se pojave simptomi koji ukazuju na ozbiljne akutne toksične reakcije arsena (*primjerice*, konvulzije, slabosti u mišićima i konfuzija), mora se odmah prekinuti primjenu TRISENOXA i razmotriti primjenu kelirajućih agensa s penicilaminom pri dnevnoj dozi od  $\leq 1$  mg na dan. Trajanje liječenja penicilaminom mora se procijeniti uzimajući u obzir vrijednosti laboratorijskih pretraga arsena u mokraći. Za bolesnike koji ne mogu uzimati oralne lijekove, može se razmotriti primjena dimerkaprola u dozi od 3 mg/kg intramuskularno svaka 4 sata sve dok ne prestane bilo koja po život opasna neposredna toksičnost. Nakon toga se može davati dnevna doza penicilamina  $\leq 1$  mg po danu. Ako je prisutna koagulopatija, preporučuje se peroralna primjena kelirajućeg agensa suk cimera dimerkaptosukcinilne kiseline (DCI) 10 mg/kg ili 350 mg/m<sup>2</sup> svakih 8 sati tijekom 5 dana i potom svakih 12 sati tijekom 2 tjedna. Za bolesnike s teškim, akutnim predoziranjem arsenom potrebno je uzeti u obzir dijalizu.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Drugi antineoplastici, ATK oznaka: L01XX27

#### Mehanizam djelovanja

Mehanizam djelovanja TRISENOXA nije potpuno razjašnjen. Arsenov trioksid uzrokuje morfološke promjene i fragmentaciju deoksiribonukleinske kiseline (DNK) karakteristične za apoptozu u humanim NB4 stanicama promijelocitne leukemije *in vitro*. Arsenov trioksid također uzrokuje oštećenje ili degradaciju fuzijskog proteina alfa-receptora promijelocitne leukemije/retinoatne kiseline (PML/RAR alfa).

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

##### Bolesnici s novodijagnosticiranim APL-om koji nije visokog rizika

TRISENOX je ispitan u 77 novodijagnosticiranih bolesnika s APL-om niskog do srednjeg rizika u kontroliranoj, randomiziranoj, kliničkoj ispitivanju neinferiornosti faze 3 koje je uspoređivalo djelotvornost i sigurnost liječenja TRISENOXOM u kombinaciji sa sve-*trans*-retinoatnom kiselinom (ATRA) u odnosu na kombinirano liječenje ATRA+kemoterapija (npr. idarubicin i mitoksantron) (Ispitivanje APL0406). Uključeni su bili bolesnici s novodijagnosticiranim APL-om koji je bio potvrđen prisutnošću translokacije t(15; 17) ili PML-RAR $\alpha$  metodom RT-PCR ili mikro raspršenom nuklearnom distribucijom PML-a u leukemijskim stanicama. Nema dostupnih podataka o bolesniku s drugačijim translokacijama poput t(11;17) (PLZF/RAR $\alpha$ ). Iz ovog su ispitivanja bili isključeni bolesnici sa značajnim aritmijama, odstupanjima u EKG-u (kongenitalnim sindromom produljenog QT intervala, anamnezom ili prisutnošću značajnih ventrikularnih ili atrijskih tahiaritmija, klinički značajnom bradikardijom u mirovanju ( $< 50$  otkucaja srca u minuti), QTc  $> 450$  ms na probirnom EKG-u, blokom desne grane i prednjim lijevim hemiblokom, bifascikularnim blokom) ili neuropatijom. Bolesnici u skupini liječenoj kombinacijom ATRA+ TRISENOX primali su kroz usta ATRA u dozi 45 mg/m<sup>2</sup> dnevno, a u venu TRISENOX u dozi 0,15 mg/kg dnevno do potpune remisije. Tijekom konsolidacije, ATRA se davala u istoj dozi tijekom razdoblja od 2 tjedna nakon čega su slijedila 2 tjedna pauze, u ukupno 7 ciklusa, a TRISENOX se davao u istoj dozi 5 dana u tjednu tijekom 4 tjedna, nakon čega su slijedila 4 tjedna pauze, u ukupno 4 ciklusa. Bolesnici u skupini liječenoj kombinacijom ATRA+kemoterapija primali su u intravenski idarubicin u dozi od 12 mg/m<sup>2</sup> 2., 4., 6. i 8. dana, a peroralno ATRA-u u dozi od 45 mg/m<sup>2</sup> dnevno do potpune remisije. Tijekom konsolidacije bolesnici su primali idarubicin u dozi od 5 mg/m<sup>2</sup> tijekom 1.- 4. dana i ATRA-u u dozi od 45 mg/m<sup>2</sup> dnevno tijekom 15 dana, potom u venu mitoksantron u dozi od 10 mg/m<sup>2</sup> tijekom 1.-

5. dana i ATRA-u ponovno u dozi od 45 mg/m<sup>2</sup> dnevno tijekom 15 dana i konačno jednu dozu idarubicina od 12 mg/m<sup>2</sup> i ATRA-e od 45 mg/m<sup>2</sup> dnevno tijekom 15 dana. Svaki ciklus konsolidacije započeo je pri hematološkom oporavku od prethodnog ciklusa definiranom kao apsolutni broj neutrofila > 1,5 × 10<sup>9</sup>/l i trombocita > 100 × 10<sup>9</sup>/l. Bolesnici u skupini liječenoj kombinacijom ATRA+kemoterapija također su primali liječenje održavanja tijekom 2 godine koje se sastojalo od peroralno primijenjenog 6-merkaptopurina u dozi od 50 mg/m<sup>2</sup> dnevno, metotreksata u dozi od 15 mg/m<sup>2</sup> tjedno primijenjenog intramuskularno i ATRA-e u dozi od 45 mg/m<sup>2</sup> dnevno tijekom 15 dana svaka 3 mjeseca.

Ključni rezultati djelotvornosti sažeti su u tablici 3 u nastavku

Tablica 3

Mjera ishoda	ATRA + TRISENOX (n = 77) [%]	ATRA + kemoterapija (n = 79) [%]	Interval pouzdanosti (CI)	P-vrijednost
2-godišnje preživljenje bez događaja (engl. <i>event-free survival</i> , EFS)	97	86	95% CI za razliku, 2-22 postotnih bodova	p < 0,001 za neinferiornost  p = 0,02 za superiornost kombinacije ATRA+TRISENOX
potpuna hematološka remisija (engl. <i>hematologic complete remission</i> , HCR)	100	95		p = 0,12
2-godišnje ukupno preživljenje (engl. <i>overall survival</i> , OS)	99	91		p = 0,02
2-godišnje preživljenje bez bolesti (engl. <i>disease-free survival</i> , DFS)	97	90		p = 0,11
2-godišnja kumulativna incidencija relapsa (engl. <i>cumulative incidence of relapse</i> CIR)	1	6		p = 0,24

APL = akutna promijelocitna leukemija; ATRA = sve-*trans*-retinoatna kiselina

#### APL u fazi relapsa/refraktor na liječenje

TRISENOX je ispitivan u 52 bolesnika s APL-om, koji su prethodno bili liječeni antraciklinom i retinoidima u dva otvorena, neusporedna ispitivanja s pojedinačnim skupinama. Jedno je ispitivanje bilo s jednim ispitivačem (n = 12), a drugo je bilo multicentrično s 9 uključenih centara (n = 40). Bolesnici u prvom ispitivanju primili su medijan doze TRISENOXA od 0,16 mg/kg/dan (raspon od 0,06 do 0,20 mg/kg/dan) a bolesnici u multicentričnom ispitivanju primili su fiksnu dozu od 0,15 mg/kg/dan. TRISENOX je primjenjivan intravenski tijekom 1 do 2 sata sve dok koštana srž nije bila bez leukemičnih stanica, a maksimalno do 60 dana. Bolesnici s potpunom remisijom primili su konsolidacijsku terapiju TRISENOXOM od 25 dodatnih doza u razdoblju od 5 tjedana.

Konsolidacijska terapija počela je 6 tjedana (raspon, 3-8) nakon indukcije u monocentričnom ispitivanju i 4 tjedna (raspon, 3-6) nakon indukcije u multicentričnom ispitivanju. Potpuna remisija (CR) bila je definirana kao odsutnost vidljivih leukemičnih stanica u koštanoj srži i periferni oporavak trombocita i leukocita.

Bolesnici u monocentričnom ispitivanju doživjeli su relaps nakon 1 do 6 terapija prije liječenja, a 2 su bolesnika doživjela relaps nakon transplantacije matičnim stanicama. Bolesnici u multicentričnom ispitivanju doživjeli su relaps nakon 1 do 4 terapije prije liječenja, a 5 bolesnika doživjelo je relaps nakon transplantacije matičnim stanicama. Medijan dobi u monocentričnom ispitivanju iznosio je 33 godine (raspon dobi od 9 do 75 godina). Medijan dobi u multicentričnom ispitivanju iznosio je 40 godina (raspon dobi od 5 do 73 godine).

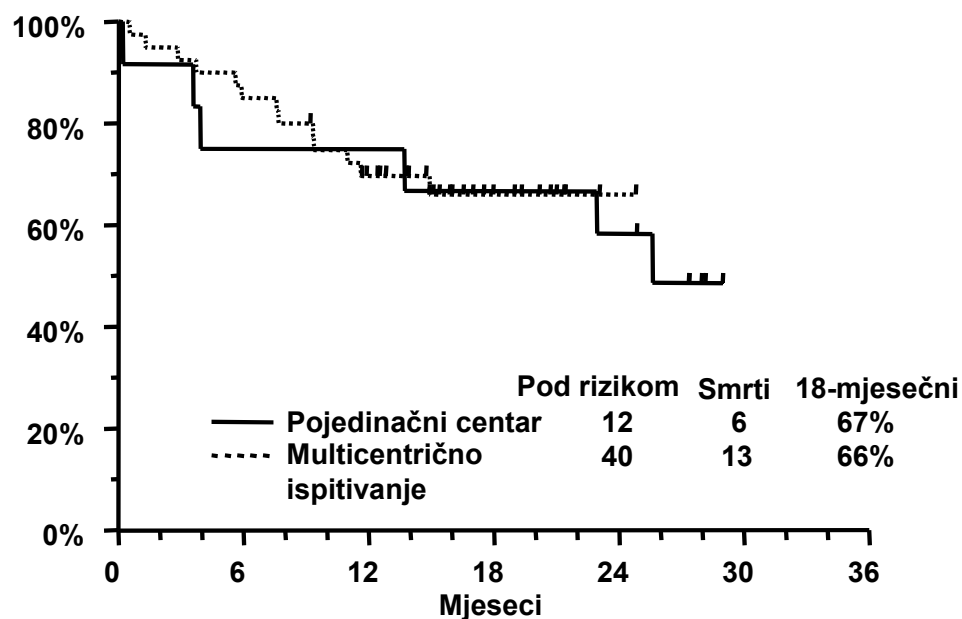
Rezultati su sažeti u tablici 4 u nastavku.

Tablica 4

	<b>Monocentrično ispitivanje N = 12</b>	<b>Multicentrično ispitivanje N = 40</b>
Doza TRISENOXA, mg/kg/dan (medijan, raspon)	0,16 (0,06 – 0,20)	0,15
Potpuna remisija	11 (92%)	34 (85%)
<b>Vrijeme do remisije koštane srži (medijan)</b>	32 dana	35 dana
<b>Vrijeme do potpune remisije (medijan)</b>	54 dana	59 dana
preživljenje od 18 mjeseci	67%	66%

Provedeno monocentrično ispitivanje uključivalo je 2 pedijatrijska bolesnika (mlađa od 18 godina), od kojih su oba postigla potpunu remisiju. Multicentrično ispitivanje uključivalo je 5 pedijatrijskih bolesnika (mlađih od 18 godina), od kojih su 3 postigla potpunu remisiju. Nije liječeno nijedno dijete mlađe od 5 godina.

U kontrolnom praćenju nakon konsolidacije, 7 je bolesnika u monocentričnom i 18 u multicentričnom ispitivanju primilo nastavak terapije održavanja TRISENOXOM. Tri bolesnika iz monocentričnog ispitivanja i 15 bolesnika iz multicentričnog ispitivanja podvrgnuli su se transplantaciji matičnih stanica nakon dovršetka liječenja TRISENOXOM. Kaplan-Meierov medijan potpune remisije tijekom trajanja u monocentričnom ispitivanju iznosi 14 mjeseci te nije postigao vrijednost iz multicentričnog ispitivanja. Prilikom zadnje kontrole, preživjelo je 6 od 12 bolesnika u monocentričnom ispitivanju s medijanom vremena kontrole od 28 mjeseci (raspon 25 to 29). U monocentričnom ispitivanju preživjelo je 27 od 40 bolesnika s medijanom vremena kontrole od 16 mjeseci (raspon 9 to 25). Kaplan-Meierove procjene za 18-mjesečno preživljenje za svaku studiju prikazane su u nastavku.



Citogenetska potvrda konverzije u normalni genotip i detekcija konverzije PML/RAR $\alpha$  u normalnu reakcijom obrnute transkriptaze - lančane polimeraze (RT-PCR), prikazane su u tablici 5 u nastavku.

#### Citogenetika nakon terapije TRISENOXOM

Tablica 5

	<b>Monocentrično pilot ispitivanje Bolesnici s potpunom remisijom = 11</b>	<b>Multicentrično ispitivanje Bolesnici s potpunom remisijom = 34</b>
standardna citogenetika [t(15;17)]		
<b>Odsutno</b>	8 (73%)	31 (91%)
<b>Prisutno</b>	1 (9%)	0
<b>Ne može se procijeniti</b>	2 (18%)	3 (9%)
RT-PCR za PML/RAR $\alpha$		
<b>Negativno</b>	8 (73%)	27 (79%)
<b>Pozitivno</b>	3 (27%)	4 (12%)
<b>Ne može se procijeniti</b>	0	3 (9%)

Reakcije su zapažene u svim testiranim dobnim skupinama, u rasponu od 6 do 75 godina. Stopa odgovora bila je slična za oba spola. Nema iskustva s učinkom TRISENOXA na varijante APL-a s kromosomskim translokacijama t(11;17) i t(5;17).

#### Pedijatrijska populacija

Iskustvo u djece je ograničeno. Od 7 bolesnika mlađih od 18 godina (raspon od 5 do 16 godina) koji su liječeni TRISENOXOM pri preporučenoj dozi od 0,15 mg/kg/dan, 5 bolesnika postiglo je potpuni odgovor (vidjeti dio 4.2).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Anorganski, liofilizirani oblik arsenovog trioksida odmah stvara hidrolitički produkt arsenične kiseline ( $\text{As}^{\text{III}}$ ) kad se stavi u otopinu.  $\text{As}^{\text{III}}$  je farmakološki aktivni oblik arsenova trioksida.

### Distribucija

Volumen distribucije ( $V_d$ ) za  $\text{As}^{\text{III}}$  je velik ( $> 400 \text{ l}$ ) što ukazuje na značajnu raspodjelu u tkiva sa zanemarivim vezivanjem na proteine.  $V_d$  također ovisi o težini i povećava se s porastom tjelesne težine. Ukupni arsen akumulira se uglavnom u jetri, bubrezima i srcu te u manjem opsegu u plućima, kosi i noktima.

### Biotransformacija

Metabolizam arsenova trioksida uključuje oksidaciju arsenične kiseline ( $\text{As}^{\text{III}}$ ), aktivnog oblika arsenova trioksida u arsenovu kiselinu ( $\text{As}^{\text{V}}$ ), kao i oksidativnu metilaciju u monometilarsoničnu kiselinu ( $\text{MMA}^{\text{V}}$ ) i dimetilarseničnu kiselinu ( $\text{DMA}^{\text{V}}$ ) putem metiltransferaza, prvenstveno u jetri. Pentavalentni metaboliti  $\text{MMA}^{\text{V}}$  i  $\text{DMA}^{\text{V}}$ , sporo se pojavljuju u plazmi (približno 10-24 sata nakon prve primjene arsenova trioksida), ali zbog njihova duljeg poluvremena, akumuliraju se više nakon višestrukog doziranja nego  $\text{As}^{\text{III}}$ . Opseg akumulacije ovih metabolita ovisi o režimu doziranja. Približna akumulacija bila je u rasponu od 1,4 do 8 puta veća nakon primjene višestruke doze u usporedbi s pojedinačnom dozom.  $\text{As}^{\text{V}}$  je prisutan u plazmi u relativno niskim razinama.

Enzimatska *in vitro* ispitivanja na humanim jetrenim mikrosomima otkrila su da arsenov trioksid ne posjeduje inhibitornu aktivnost spram supstrata najvažnijih enzima citokroma P450 poput 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, 4A9/11. Ne očekuje se da će tvari koje su supstrati za ove enzime P450 stupiti u interakciju s TRISENOXOM.

### Eliminacija

Približno 15% primijenjene doze TRISENOXA izlučuje se u mokraći kao nepromijenjeni  $\text{As}^{\text{III}}$ . Metilirani metaboliti  $\text{As}^{\text{III}}$  ( $\text{MMA}^{\text{V}}$ ,  $\text{DMA}^{\text{V}}$ ) izlučuju se primarno u mokraći. Plazmatske koncentracije  $\text{As}^{\text{III}}$  opadaju s vršnih plazmatskih koncentracija na dvofazni način sa srednjim terminalnim poluvremenom eliminacije od 10 do 14 sati. Ukupni klirens  $\text{As}^{\text{III}}$  u rasponu pojedinačnih doza od 7-32 mg (primijenjenih kao 0,15 mg/kg) iznosi 49 l/h, a bubrežni klirens je 9 l/h. Klirens ne ovisi o težini ispitanika ili primijenjenoj dozi iz raspona ispitivanih doza. Procijenjena srednja vrijednost terminalnog poluvremena eliminacije metabolita  $\text{MMA}^{\text{V}}$  i  $\text{DMA}^{\text{V}}$  su 32 sata odnosno 70 sati.

### Oštećenje bubrega

Plazmatski klirens  $\text{As}^{\text{III}}$  nije bio izmijenjen u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina od 50 do 80 ml/min) ili umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina od 30 do 49 ml/min). Plazmatski klirens  $\text{As}^{\text{III}}$  u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min) bio je 40% niži u usporedbi s bolesnicima normalne bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4).

Sistemska izloženost  $\text{MMA}^{\text{V}}$  i  $\text{DMA}^{\text{V}}$  veća je kod bolesnika s oštećenjem bubrega; kliničke posljedice ovog nisu poznate, ali nije primijećena povećana toksičnost.

### Oštećenje jetre

Farmakokinetički podaci za bolesnike s hepatocelularnim karcinomom koji imaju blago do umjereni oštećenje jetre pokazuju da se  $\text{As}^{\text{III}}$  ili  $\text{As}^{\text{V}}$  ne akumulira nakon infuzije dva puta tjedno. Nije primijećen jasan trend povećanja sistemske izloženosti  $\text{As}^{\text{III}}$ ,  $\text{As}^{\text{V}}$ ,  $\text{MMA}^{\text{V}}$  ili  $\text{DMA}^{\text{V}}$  s opadajućom razinom jetrene funkcije kako se to vidi iz AUC-a normalizirane doze (po mg doze).

### Linearnost/nelinearnost

U ukupnom rasponu pojedinačne doze od 7 do 32 mg (primijenjena kao 0,15 mg/kg), sistemska izloženost (AUC) čini se linearnom. Pad vršne plazmatske koncentracije  $\text{As}^{\text{III}}$  događa se na dvofazni način te ga karakterizira početna brza faza raspodjele nakon koje slijedi sporija završna faza eliminacije. Nakon primjene režima od 0,15 mg/kg dnevno ( $n = 6$ ) ili dvaput tjedno ( $n = 3$ ), približna dvostruka akumulacija  $\text{As}^{\text{III}}$  primijećena je u usporedbi s pojedinačnom infuzijom. Ta je akumulacija bila nešto viša od očekivane na temelju rezultata za pojedinačnu dozu.

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ograničena ispitivanja reproduktivne toksičnosti arsenova trioksida na životinjama ukazuju na embriotoksičnost i teratogenost (oštećenja neuralne cijevi, anoftalmiju i mikroftalmiju) pri primjeni 1-10 puta većih doza od preporučene kliničke doze ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). S TRISENOXOM nisu provedena ispitivanja plodnosti. Spojevi arsena induciraju kromosomske aberacije i morfološke promjene u stanicama sisavaca *in vitro* te *in vivo*. Nisu provedena službena ispitivanja kancerogenosti s arsenovim trioksidom. Međutim, arsenov trioksid i drugi anorganski arsenovi spojevi imaju dokazano kancerogeno djelovanje na ljude.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev hidroksid  
kloridna kiselina (za podešavanje pH)  
voda za injekcije

### 6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, osim onih navedenih u dijelu 6.6.

### 6.3 Rok valjanosti

4 godine.

Nakon razrjeđivanja u intravenskoj otopini, TRISENOX je kemijski i fizikalno stabilan 24 sata pri temperaturi  $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $30\text{ }^{\circ}\text{C}$  i 48 sati pri nižim temperaturama ( $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). S mikrobiološkog stajališta lijek se mora upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme čuvanja u uporabi i uvjeti prije uporabe odgovornost su korisnika te inače ne bi smjeli biti dulji od 24 sata pri  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ , osim kad se razrjeđivanje provodi u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

### 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne zamrzavati.

### 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Ampula od borosilikatnog stakla tipa I sadrži 10 ml koncentrata. Svako pakiranje sadrži 10 ampula.

### 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

#### Priprema TRISENOXA

Potrebno je pridržavati se strogih zahtjeva aseptičke tehnike tijekom rukovanja TRISENOXOM s obzirom da lijek ne sadrži konzervans.

TRISENOX se mora razrijediti pomoću 100 do 250 ml otopine glukoze za injekciju 50 mg/ml (5%) ili otopine natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekciju odmah nakon izvlačenja lijeka iz ampule. Samo za jednokratnu uporabu i neiskorišteni dio svake ampule mora se odložiti na ispravan način. Nemojte čuvati nijedan neiskorišteni dio lijeka za kasniju primjenu.

TRISENOX se ne smije miješati ili davati istodobno s drugim lijekovima kroz istu intravensku liniju.



TRISENOX se mora primjenjivati intravenski tijekom 1-2 sata. Trajanje infuzije može se produljiti do 4 sata ako se primijete vazomotoričke reakcije. Središnji venski kateter nije potreban.

Razrijeđena otopina mora biti bistra i bezbojna. Sve parenteralne otopine prije primjene treba vizualno pregledati na strane čestice i promjenu boje. Nemojte koristiti otopinu ako su u njoj prisutne strane čestice.

### **Postupak za pravilno zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek, bilo koji predmet koji dolazi u dodir s lijekom ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemska

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/02/204/001

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 05. ožujka 2002.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 05. ožujka 2007.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Almac Pharma Services Limited,  
Almac House,  
20 Seagoe Industrial Estate,  
Craigavon,  
BT63 5QD,  
Ujedinjeno Kraljevstvo

Teva Operations Poland Sp. z o.o.  
ul. Mogilska 80  
31-546 Kraków  
Poljska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

TRISENOX 1 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju  
arsenov trioksid

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedan ml sadrži 1 mg arsenovog trioksida.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Drugi sastojci:  
natrijev hidroksid  
kloridna kiselina  
voda za injekcije

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Koncentrat za otopinu za infuziju  
10 ampula od 10 ml (10 mg/10 ml)

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

U venu, samo jednokratna primjena  
Razrijediti prije uporabe – Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Citotoksično: rukovati s oprezom

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti  
Za informacije o roku valjanosti razrijeđenog lijeka pročitajte uputu o lijeku.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne zamrzavati

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/02/204/001

**13. BROJ SERIJE**

Serija:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**  
**AMPULA**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

TRISENOX 1 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju  
arsenov trioksid  
U venu

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Samo za jednokratnu primjenu, lijek treba razrijediti - vidjeti uputu

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**4. BROJ SERIJE**

Serijski broj:

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

10 mg/10 ml

**6. DRUGO**



## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### TRISENOX 1 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju arsenov trioksid

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je TRISENOX i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati TRISENOX
3. Kako primjenjivati TRISENOX
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati TRISENOX
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je TRISENOX i za što se koristi

TRISENOX se koristi u odraslih bolesnika s novodijagnosticiranom akutnom promijelocitnom leukemijom (APL) niskog do srednjeg rizika te u odraslih bolesnika čija bolest ne reagira na druga liječenja. Promijelocitna leukemija je jedinstveni tip mijeloidne leukemije, bolesti kod koje se javljaju poremećene bijele krvne stanice i neuobičajena krvarenja i stvaranje modrica.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati TRISENOX

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.

TRISENOX se mora dati pod nadzorom liječnika koji je iskusan u liječenju akutnih leukemija.

#### Nemojte primjenjivati TRISENOX

ako ste alergični na arsenov trioksid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

#### Upozorenja i mjere opreza

Morate se obratiti svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite TRISENOX, ako

- imate oštećenu funkciju bubrega
- imate bilo kakve probleme s jetrom.

Vaš će liječnik poduzeti sljedeće mjere opreza:

- Provest će se testovi kako bi se provjerila količina kalija, magnezija, kalcija i kreatinina u Vašoj krvi prije prve doze TRISENOXA.
- Morate se podvrgnuti električnom snimanju rada srca (elektrokardiogram, EKG) prije prve doze.
- Krvne pretrage (kalij, kalcij, funkcija jetre) moraju se ponoviti tijekom liječenja TRISENOXOM.
- Pored toga podvrgnut ćete se elektrokardiogramu dva puta tjedno.

- Ako ste pod rizikom od određenih tipova poremećenog srčanog ritma (primjerice, torsade de pointes ili produljenje QTc) intervala), Vaše će srce biti pod stalnim nadzorom.
- Liječnik će možda nadzirati Vaše zdravlje tijekom i nakon liječenja, jer arsenov trioksid, djelatna tvar u TRISENOXU, može uzrokovati druge vrste raka. Nužno je da prijavite sve nove i izvanredne simptome i okolnosti svaki put kada posjetite liječnika.

### **Djeca i adolescenti**

TRISENOX se ne preporučuje u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

### **Drugi lijekovi i TRISENOX**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ukoliko uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.

Naročito obavijestite svog liječnika

- ako uzimate bilo koje druge lijekove koji su mogli uzrokovati promjenu Vašeg srčanog ritma. To uključuje:
  - neke tipove antiaritmika (lijekovi koji se koriste za korekciju nepravilnog srčanog ritma, primjerice kinidin, amjodaron, sotalol, dofetilid)
  - lijekove za liječenje psihoze (gubitak dodira sa stvarnošću, primjerice tioridazin)
  - lijekove za depresiju (primjerice, amitriptilin)
  - neke vrste lijekova za liječenje bakterijskih infekcija (primjerice, eritromicin i sparfloksacin)
  - neke lijekove za liječenje alergija poput peludne groznice, zvani antihistaminici (primjerice terfenadin i astemizol)
  - bilo koje lijekove koji uzrokuju smanjenje magnezija ili kalija u krvi (primjerice, amfotericin B)
  - cisaprid (lijek koji se koristi za liječenje određenih problema u želucu).

Učinak tih lijekova na Vaše otkucaje srca može se pogoršati uzimanjem TRISENOXA.

Obavijestite svog liječnika o svim lijekovima koje uzimate.

- ukoliko uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koji drugi lijek koji može utjecati na jetru. Ako niste sigurni, pokažite svom liječniku bocu ili pakiranje.

### **TRISENOX s hranom i pićem**

Nema ograničenja za uzimanje hrane i pića dok ste na terapiji TRISENOXOM.

### **Trudnoća**

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

TRISENOX može oštetiti plod ako ga koriste trudne žene.

Ako biste mogli zatrudnjeti, morate koristiti učinkovitu metodu kontrole začeća tijekom liječenja TRISENOXOM.

Ako ste trudni ili zatrudnite tijekom liječenja TRISENOXOM, obratite se svom liječniku za savjet.

Muškarci također moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja TRISENOXOM.

### **Dojenje**

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

Arsen u TRISENOXU se izlučuje u majčino mlijeko.

S obzirom da TRISENOX može naškoditi dojenčetu, nemojte dojiti dijete dok se liječite TRISENOXOM.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Za TRISENOX se očekuje da ne utječe ili zanemarivo utječe na Vašu sposobnost vožnje i rada sa strojevima.

Ako osjetite nelagodu ili Vam nije dobro nakon injekcije TRISENOXA, morate pričekati da se simptomi povuku prije nego što počnete voziti ili upravljati strojevima.

### **TRISENOX sadrži natrij**

TRISENOX sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi. To znači da sadrži zanemarive količine natrija.

### 3. Kako primjenjivati TRISENOX

#### Trajanje i učestalost liječenja

##### Bolesnici s novodijagnosticiranom akutnom promijelocitnom leukemijom

Liječnik će Vam dati TRISENOX svakog dana kao infuziju. U Vašem prvom ciklusu liječenja možda ćete dobivati TRISENOX svaki dan do 60 dana najviše ili dok liječnik ne utvrdi da Vam je bolje. Ako Vaša bolest reagira na liječenje TRISENOXOM, započet ćete 4 dodatna ciklusa liječenja od 20 doza koje se daju 5 dana u tjednu (nakon čega slijedi 2 dana pauze) tijekom 4 tjedna nakon čega slijedi pauza od 4 tjedna. Liječnik će točno odrediti koliko dugo morate nastaviti liječenje TRISENOXOM.

##### Bolesnici s akutnom promijelocitnom leukemijom čija bolest ne reagira na druge terapije

Liječnik će Vam svakog dana jedanput dnevno davati TRISENOX kao infuziju. U Vašem prvom ciklusu liječenja možda ćete dobivati TRISENOX svaki dan do najviše 50 dana ili dok liječnik ne utvrdi da Vam je bolje. Ako Vaša bolest reagira na liječenje TRISENOXOM, započet ćete drugi ciklus liječenja od 25 doza koje se daju 5 dana u tjednu (nakon čega slijedi 2 dana pauze), tijekom 5 tjedana. Liječnik će točno odrediti koliko dugo morate nastaviti liječenje TRISENOXOM.

#### Način i put primjene

TRISENOX se mora razrijediti s otopinom koja sadrži glukozu ili natrijev klorid.

TRISENOX obično daje liječnik ili medicinska sestra. Daje se kao drip (infuzija) u venu tijekom 1-2 sata, ali infuzija može trajati dulje ako se pojave nuspojave poput navale crvenila i omaglice.

TRISENOX se ne smije miješati ili davati infuzijom kroz istu cjevčicu s drugim lijekovima.

#### **Ako primite više TRISENOXA nego što ste trebali**

Možete osjetiti konvulzije, slabost u mišićima i smetenost. Ako se to dogodi, liječenje TRISENOXOM mora se odmah prekinuti, a Vaš će liječnik liječiti predoziranje arsenom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

### 4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

**Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava jer one mogu biti znakovi ozbiljnog stanja zvanog „sindrom diferencijacije“ koji može biti smrtonosan:**

- otežano disanje
- kašalj
- bolovi u prsima
- vrućica

**Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava jer one mogu biti znakovi alergijskih reakcija:**

- poteškoće u disanju
- vrućica
- iznenadni porast tjelesne težine
- zadržavanje vode
- nesvjestica
- palpitacije (snažni otkucaji srca koje možete osjetiti u prsima)

Dok se liječite TRISENOXOM, možete osjetiti neke od sljedećih reakcija:

*Vrlo često (javljaju se u više od jedne na 10 osoba):*

- umor (klonulost), bol, vrućica, glavobolja
- mučnina, povraćanje, proljev
- omaglica, bolovi u mišićima, obamrlost ili trnci
- osip ili svrbež, povećana razina šećera u krvi, oticanje (oteklina zbog viška tekućine)
- zadihanost, ubrzani srčani otkucaji, poremećeni EKG nalaz srca
- smanjene razine kalija ili magnezija u krvi, poremećeni testovi jetrene funkcije uključujući prisutnost viška bilirubina ili gama- glutamiltransferaze u krvi

*Često (javljaju se u najviše 1 od 10 osoba):*

- smanjenje broja krvnih stanica (trombocita, crvenih i/ili bijelih krvnih stanica), povećana razina bijelih krvnih stanica
- zimica, povećana tjelesna težina
- vrućica zbog infekcije i niskih razina bijelih krvnih stanica, infekcija herpesom zosterom
- bolovi u prsima, krvarenje u plućima, hipoksija (niska razina kisika), nakupljanje tekućine oko srca ili pluća, nizak krvni tlak, poremećeni srčani ritam
- napadaji, bolovi u zglobovima ili kostima, upala krvnih žila
- povećana razina natrija ili magnezija, ketoni u krvi i mokraći (ketoacidoza), poremećeni testovi bubrežne funkcije, zatajenje bubrega
- bolovi u želucu (trbuhu)
- crvenilo kože, natečeno lice, zamućeni vid

*Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):*

- infekcija pluća, infekcija krvi
- upala pluća koja uzrokuje bol u prsima i nedostatak zraka, zatajenje srca
- dehidracija, smetenost

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati TRISENOX**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici ampule i kutiji.

Ne zamrzavati.

Nakon razrjeđivanja, ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti prije uporabe odgovornost su Vašeg liječnika te inače ne bi smjeli biti dulji od 24 sata pri 2–8 °C, osim ako se razrjeđivanje provodi u sterilnim uvjetima.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite strane čestice ili ako je otopina promijenila boju.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što TRISENOX sadrži**

- Djelatna tvar je arsenov trioksid 1 mg/ml
- Drugi sastojci su natrijev hidroksid, kloridna kiselina i voda za injekciju

### **Kako TRISENOX izgleda i sadržaj pakiranja**

- TRISENOX je koncentrat za otopinu za infuziju. TRISENOX je dostupan u staklenim ampulama u obliku koncentrirane, sterilne, bistre, bezbojne, vodene otopine koja se priprema i razrjeđuje u bolnici te se daje u krvnu žilu kao infuzija. Jedna kutija sadrži 10 staklenih ampula za jednokratnu primjenu. Jedna ampula sadrži 10 mg arsenova trioksida.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Teva B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Nizozemska

### **Proizvođač**

Almac Pharma Services Limited, Almac House, 20 Seagoe Industrial Estate, Craigavon, BT63 5QD, Ujedinjeno Kraljevstvo

Teva Operations Poland Sp. z o.o., ul. Mogilska 80, 31-546 Kraków, Poljska

### **Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

-----  
---

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

**POTREBNO JE PRIDRŽAVATI SE STROGIH ZAHTJEVA ASEPTIČKE TEHNIKE TIJEKOM RUKOVANJA TRISENOXOM S OBZIROM DA LIJEK NE SADRŽI KONZERVANS.**

### **Razrjeđivanje TRISENOXA**

TRISENOX se mora razrijediti prije primjene.

Osoblje mora biti obučeno u rukovanju i razrjeđivanju arsenovog trioksida i mora nositi odgovarajuću zaštitnu odjeću.

Otvaranje ampule: Držite ampulu TRISENOXA s obojenim vrhom usmjerenim nagore te ispred Vas. Protresite ampulu ili kucnite po njoj prstima kako bi se tekućina koncentrirala u tijelu ampule. Potom pritisnite palcem na obojenu točku i prelomite ampulu držeći čvrsto tijelo ampule drugom rukom.

Razrjeđivanje: Pažljivo umetnite iglu štrcaljke u ampulu te povucite nagore sav sadržaj. TRISENOX se mora odmah razrijediti pomoću 100 do 250 ml glukoze 50 mg/ml (5%) otopine za injekciju ili otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekciju.

Neiskorišteni dio svake ampule mora se odložiti na ispravan način. Nemojte čuvati nijedan neiskorišteni dio lijeka za kasniju primjenu.

### **Uporaba TRISENOXA**

Samo za jednokratnu uporabu. TRISENOX se ne smije miješati ili davati istodobno s drugim lijekovima kroz istu intravensku liniju.

TRISENOX se mora primjenjivati intravenski tijekom 1-2 sata. Trajanje infuzije može se produljiti do 4 sata ako se primijete vazomotoričke reakcije. Središnji venski kateter nije potreban.

Razrijeđena otopina mora biti bistra i bezbojna. Sve parenteralne otopine treba prije primjene vizualno pregledati na strane čestice i promjenu boje. Nemojte koristiti otopinu ako su u njoj prisutne strane čestice.

Nakon razrjeđivanja u intravenskoj otopini, TRISENOX je kemijski i fizički stabilan 24 sata pri temperaturi od 15-30 °C i 48 sati pri nižim temperaturama (2-8 °C). S mikrobiološkog stajališta lijek se mora upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme čuvanja u uporabi i uvjeti prije uporabe odgovornost su korisnika te inače ne bi smjeli biti dulji od 24 sata pri 2-8 °C, osim kad se razrjeđivanje provodi u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

**Postupak za pravilno zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek, bilo koji predmet koji dolazi u dodir s lijekom i otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.